

**In welchem Maße begünstigt der vesico-ureterale Reflux
die Harnwegsinfektion im Säuglings- und Kleinkindesalter?**

Vorgelegt von

Horst Otto Rotter

aus Knappendorf/Sudetenl.

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität

Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

In welchem Maße begünstigt der vesico-ureterale Reflux die
Harnwegsinfektion im Säuglings- und Kleinkindesalter?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Horst Otto Rotter
aus Knappendorf/Sudetenl.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. A. Kröncke

Referent: Professor Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung und Problematik	3
Untersuchungsgut und Methodik	4
Untersuchungsergebnisse	6
Diskussion	10
Zusammenfassung	14
Literatur	15

In welchem Maße begünstigt der vesico-ureterale Reflux die
Harnwegsinfektion im Säuglings- und Kleinkindesalter?

Einführung und Problematik

Das Problem des vesico-ureteralen Refluxes ist schon seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts bekannt (28). Viele Autoren beschäftigten sich besonders in den letzten Jahren mit diesem Themenkreis (28, 23, 3, 9, 11, 20, 21, 29, 33, 2, 4, 7, 10, 13, 19, 24, 25, 32, 38, 39). Nachdem die Miktions-cysto-uretrographie von Kjelberg und Mitarbeitern, Fischer, Forsythe und Waterhouse (11, 5, 37) methodisch ausgebaut worden war und so als Ergänzung der anderen Untersuchungsarten besser zur Erforschung der ableitenden Harnwege besonders im Kindesalter eingesetzt werden konnte, wurden auch große Fortschritte in Richtung neuer Erkenntnisse gemacht.

Trotzdem bedürfen noch manche Fragen dringend einer Klärung. Die Diskussion darüber, ob der vesico-ureterale Reflux in jedem Falle pathologisch ist wie viele Autoren annehmen (21, 26, 29, 31, 22, 6), oder ob er zumindest im Säuglings- und Kleinkindesalter auch bei Kindern mit völlig gesunden Harnwegen auftreten und spontan ohne irgendeine Therapie verschwinden kann, ist noch nicht verstummt. Von verschiedenen Seiten wird für dieses Alter eine physiologisch-funktionelle Insuffizienz der Ureterostien angenommen (22, 14, 20).

Stephens und Lanaghan (35) beobachteten fünf bis zehn Jahre

lang Refluxträger, ohne ein Fortschreiten des vesico-ureteralen Refluxes zu bemerken.

Uneinig ist man sich auch darüber, ob beim Vorliegen eines vesico-ureteralen Refluxes in jedem Falle eine operative Beseitigung anzustreben ist, oder ob man besser eine spontane Ausheilung abwarten soll.

Auch über die Beziehung vesico-ureteraler Reflux - Harnwegsinfektion herrscht noch nicht völlige Klarheit. Allgemein wird allerdings betont, daß der vesico-ureterale Reflux eine Harnwegsinfektion begünstigt (2, 30, 8). In welchem Maße der vesico-ureterale Reflux nun wirklich Einfluß auf die Entstehung einer Harnwegsinfektion hat, das zu klären, soll Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein.

Untersuchungsgut und Methodik

Vor durchschnittlich zwei Jahren, maximal zwei Jahren und sechs Monaten, minimal einem Jahr, war auf unserer Abteilung bei 102 urologisch gesunden Kindern im Alter von zwei Tagen bis fünf Jahren der vesico-ureterale Reflux mit Hilfe der Miktions-cysto-uretrographie aufgesucht worden (22). Dieser wurde bei 29 Kindern (28,43 %) für positiv befunden, wobei sich eine besondere Häufung im Säuglingsalter ergab. Damals ließen weder die anamnestischen noch die klinisch-semiotischen und Routine-Laboruntersuchungen, die sich hauptsächlich auf eine Harnsediment- und Keimbestimmung stützten, auf

eine Affektion der Harnwege schließen.

Nach der oben angegebenen Zeit haben wir nun alle Kinder zu einer ambulanten Kontrolluntersuchung aufgefordert. Wir wollten feststellen, in welcher Gruppe von Kindern der mit, oder der ohne vesico-ureteralen Reflux häufiger eine Infektion der Harnwege aufgetreten war.

Von den 29 reflux-positiven Fällen kamen sechs Kinder nicht zur Untersuchung und 23 Kinder konnten hinsichtlich eines Harnwegsinfektes überprüft werden.

Aus der Gruppe der 73 Kinder ohne vesico-ureteralen Reflux waren in der Zwischenzeit drei an nichturologischen Erkrankungen verstorben, 15 Kinder folgten unserer Aufforderung zur Nachuntersuchung nicht und 55 Kinder konnten von uns untersucht werden. Insgesamt wurden also 78 Kinder kontrolliert, wobei wir folgendermaßen vorgehen:

Zunächst wurde durch Befragen der Eltern und eventuell auch der Kinder selbst eine gründliche Anamnese erhoben und dabei besonders auf Symptome wie Fieber ohne eindeutige Ursachen, Gedeihstörungen oder anhaltend schlechten Appetit, auffallend starken Durst, häufigen Harndrang, Schmerzen bei der Miktion, Leibschmerzen, Erbrechen, Enuresis, Müdigkeit und Spielunlust ohne plausiblen Grund geachtet.

Bei allen Mädchen und den Knaben, die noch zu klein waren, um spontan Wasser zu lassen, wurde Urin durch katheterisieren bei Wahrung größtmöglicher Sterilität gewonnen. Bei den älteren Knaben wurde nach dem Zurückstreifen des Praeputiums und ausreichend gründlicher Reinigung der glans penis Mittel-

strahlurin abgenommen. Der so erhaltene Urin wurde anschließend fünf Minuten lang bei 1500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und das Sediment danach bei mittelstarker Vergrößerung auf geformte Bestandteile untersucht. Fanden sich mehr als fünf Leukozyten pro Gesichtsfeld und wurde das Ergebnis durch eine erneute Kontrolle, die einige Tage darauf erfolgte, bestätigt, sowie durch etwaige oben genannte Symptome untermauert, so wurde auf eine Infektion der Harnwege geschlossen. Bei allen infizierten Kindern wurde eine Resistenzbestimmung und ein Kulturversuch ausgeführt, um sie möglichst bald der richtigen Therapie zuführen zu können.

Untersuchungsergebnisse

Von den 23 Kindern mit einem vesico-ureteralen Reflux, die sich in 16 Knaben und 7 Mädchen aufteilen, hatten fünf Kinder (21,73 %) eine Infektion der Harnwege aufzuweisen (drei Mädchen und zwei Knaben).

Die Gruppe der 55 reflux-negativen Kinder gliedert sich in 33 Knaben und 22 Mädchen auf und ließ in ebenfalls fünf Fällen (9,09 %) eine Infektion der Harnwege erkennen (vier Mädchen, ein Knabe).

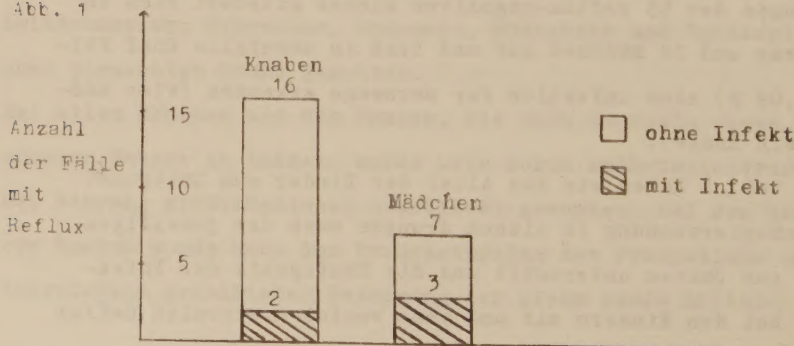
In der Tab. 1 haben wir das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in sieben Gruppen nach der jeweiligen Anzahl von Jahren unterteilt und die Häufigkeit der Infektionen bei den Kindern mit und ohne vesico-ureteralen Reflux aufgeführt.

Tab. 1:

Alter	mit Reflux		ohne Reflux	
	steril	infiziert	steril	infiziert
0-1	3	3	2	0
1-2	12	1	15	0
2-3	3	1	12	3
3-4	4	0	10	1
4-5	1	0	7	1
5-6	0	0	7	0
6-7	0	0	2	0
Ges.-Z.	23	5	55	5
%-Zahlen	100 %	21,73 %	100 %	9,09 %

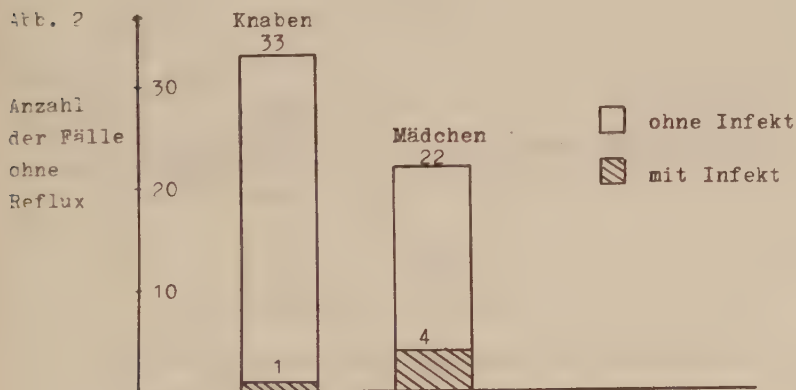
Bei der Untersuchung vor zwei Jahren hatten 68,97 % der Knaben und 31,03 % der Mädchen einen vesico-ureteralen Reflux aufzuweisen. Wenn wir bei unseren jetzigen Untersuchungen die Gruppe der reflux-positiven Fälle mit Infektion betrachten, fällt deutlich das Überwiegen des weiblichen Geschlechts auf. In der Abb. 1 wird dies verdeutlicht.

Abb. 1

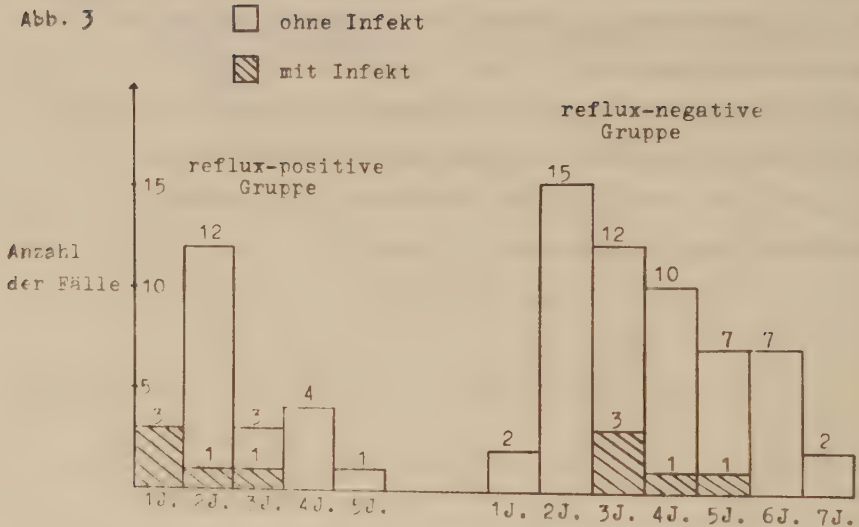


Von den 16 reflux-positiven Knaben hatten zwei (12,50 %) eine Infektion der Harnwege, während es von den sieben Mädchen drei (42,85 %) waren.

Ebenso fällt in der Gruppe der reflux-negativen Fälle mit Infektion ein signifikantes Überwiegen des weiblichen Geschlechts auf. Hier waren von 33 Knaben 3,33 % und von 22 Mädchen 16,66 % infiziert; s. dazu Abb. 2.



Bemerkenswert erscheint es, wie aus der Abb. 3 hervorgeht, daß in der Gruppe der Kinder mit vesico-ureteralen Reflux besonders die Säuglinge bevorzugt von Infektionen befallen wurden, während es in der Gruppe der Kinder ohne vesico-ureteralen Reflux hauptsächlich die zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr waren.



Zur besseren Beurteilung klassifizierten wir die reflux-positiven Fälle in zwei Gruppen. Wir verzichteten dabei bewusst auf eine höhergradige Einteilung, wie sie zum Beispiel von Heikel und Parkkulainen (40) angegeben wird, um eine bessere Übersicht zu bewahren.

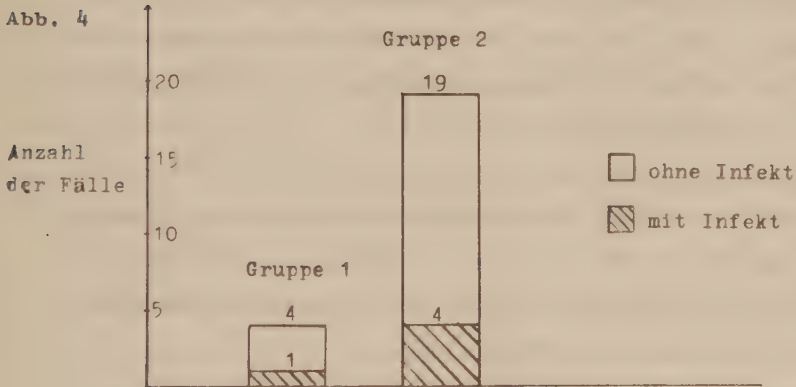
Gruppe 1: der Reflux ist ein- oder beidseitig partiell;

Gruppe 2: der Reflux ist ein- oder beidseitig total.

Die Abb. 4 veranschaulicht die Ergebnisse.

In die Gruppe 1 konnten vier, in die Gruppe 2 neunzehn Fälle eingereiht werden. In der Gruppe 1 wiesen 25 %, in der Gruppe 2

21,05 % eine Infektion der Harnwege auf. In beiden Gruppen ist der Prozentsatz etwa gleich hoch. Der Schweregrad des Refluxes hatte bei unserem Krankengut keinen Einfluß auf die Infektionsanfälligkeit.



Diskussion

Daß ein gewisser Zusammenhang zwischen dem vesico-ureteralen Reflux und einer Harnwegsinfektion bestehen muß, ist schon fast so lange bekannt, wie der vesico-ureterale Reflux selbst. Bereits im Jahre 1903 schrieb Sampson (34), daß der Reflux von Urin aus der Blase in die Ureteren als ursächlicher Faktor bei

der Entstehung und der Erhaltung der Infektion in den Nieren anzusehen ist. Im Jahre 1924 wies Bumpus (3) darauf hin, daß alle seine Patienten mit einem vesico-ureteralen Reflux auch gleichzeitig eine Infektion der Harnwege hatten. Er sagte wörtlich: "Der vesico-ureterale Reflux scheint im direkten Verhältnis zum Harninfekt zu stehen".

Auch später deuteten die verschiedensten Autoren (36, 17, 1, 18) immer wieder auf einen Zusammenhang zwischen dem vesico-ureteralen Reflux, der Harnwegsinfektion und der fortschreitenden Nierenschädigung hin.

In letzter Zeit haben Hodson und Edwards (14) in einem bedeutsamen Artikel die Aufmerksamkeit auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des vesico-ureteralen Refluxes und der Harnwegsinfektion nicht nur bei Kindern sondern auch bei Erwachsenen hingelenkt.

Trotz beträchtlicher klinischer und experimenteller Untersuchungen bestehen immer noch gewisse Zweifel darüber, welche Rolle der vesico-ureterale Reflux in der Pathogenese der Pyelonephritis spielt. So wird in einer Publikation aus dem Jahre 1963 (41) die Frage gestellt, ob der vesico-ureterale Reflux denn nicht das Resultat und nicht die Ursache einer chronischen Infektion der Harnwege ist; der Autor verweist dabei auf die Tatsache, daß der Reflux bei Infektionen häufiger gesehen wird als sonst.

Unserer Meinung nach ist beim gleichzeitigen Zusammentreffen einer Infektion der Harnwege mit einem vesico-ureteralen Reflux nicht die Infektion das Primäre sondern stets der vesico-

ureterale Reflux. So können wir mit der Ansicht von Howerton und Lich (15), welche die Infektion stets für das Ursächliche bei der Entstehung eines vesico-ureteralen Refluxes halten, nicht übereinstimmen. Denn bei unseren 23 reflux-positiven Fällen handelt es sich in jedem Falle um eine sekundäre Infektion, nachdem vorher etwaige pathologische Veränderungen und Infektionen der Harnwege und Nieren ausgeschlossen worden sind.

Hutch, I.A., Miller, E.R. und Hinman, F. (16) haben 190 Kinder und Erwachsene mit harnwegsinfektionen untersucht und in nahezu der Hälfte der Fälle einen Reflux gefunden. Viele andere Autoren ermittelten etwa die gleiche Anzahl von Prozenten. Nirgends in der Literatur kann man Angaben darüber finden, in welchem Prozentsatz der Reflux eine Harnwegsinfektion verursacht, weil stets erst nach Beseitigen einer Infektion der vesico-ureterale Reflux aufgesucht wurde.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen zeigt von 23 Kindern mit einem vesico-ureteralen Reflux bei fünf Kindern (22 %) eine Infektion. Dieses Resultat deutet klar darauf hin, daß nicht jeder Reflux zu einer Harnwegsinfektion führt, wie es etwa Bumpus (3) in seiner Arbeit aus dem Jahre 1924 behauptet. Vielmehr kann dieses Resultat hinweisend darauf sein, daß nicht jeder vesico-ureterale Reflux, zumindest im Säuglings- und Kleinkindesalter, unbedingt als pathologisches Phänomen zu betrachten ist. Bestärkt werden wir in dieser Annahme dadurch, daß sowohl bei den partiellen als auch bei den totalen Refluxen der gleiche Prozentsatz infiziert worden ist.

Bei unseren Untersuchungen konnten wir die Ergebnisse von vielen anderen Autoren hinsichtlich eines deutlichen Überwiegens der Infektion beim weiblichen Geschlecht bestätigen (12). Ein besonders starkes Überwiegen bei den reflux-positiven weiblichen Fällen mit über 42 % soll noch extra vermerkt werden.

Welche Schlüsse läßt nun unser Ergebnis hinsichtlich einer optimalen Therapie zu? Zwei Möglichkeiten stehen uns zur Verfügung, nämlich eine konservative und eine chirurgische. Für eine konservative Behandlung sprechen sich Lenzinger, Lattimer und Mc Cay (27) aus, während Mc Govern, Marshall und Paquin (29) mehr für eine aktiv operative Behandlung einstehen.

Wir meinen, daß zunächst bei jedem infizierten Kind mit einem vesico-ureteralen Reflux eine Langzeitantibiose durchgeführt werden sollte, die sich mindestens über sechs Monate erstrecken muß und während der ständig Kontrolluntersuchungen zu machen sind. Erst wenn unter einer gewissenhaft durchgeführten Therapie eine fortschreitende Nierenschädigung festgestellt wird, sollte an ein aktives Vorgehen gedacht werden. Hierfür stehen uns zwei Arten von Operationen zur Verfügung. Je nachdem, ob es sich um einen vesico-ureteralen Reflux mit Stenose oder um einen vesico-ureteralen Reflux ohne Stenose handelt, ist eine der beiden Arten auszuführen.

Insgesamt gesehen kann man sagen, daß der vesico-ureterale Reflux und der Harnwegsinfekt unabhängig voneinander auftreten können. Der vesico-ureterale Reflux kann zwar eine

Infektion begünstigen, er zieht sie jedoch nicht immer nach sich, wie sich aus unserem Untersuchungsmaterial ergibt, sondern nur in etwa 20 % aller Fälle.

Zusammenfassung

Auf unserer Abteilung wurde vor durchschnittlich zwei Jahren bei 102 urologisch gesunden Kindern im Alter von zwei Tagen bis fünf Jahren der vesico-ureterale Reflux aufgesucht und in 28,43 % gefunden, wobei sich die Refluxe besonders im Säuglingsalter häuften. Durchschnittlich nach zwei Jahren konnten von diesen 102 Kindern 78 nachuntersucht werden. Es sollte festgestellt werden, in welcher Gruppe, nämlich der mit oder der ohne vesico-ureteralen Reflux das Auftreten eines Harnwegsinfektes am häufigsten war.

Bei der reflux-positiven Gruppe (23 Fälle) trat eine Infektion in etwa 22 %, bei der reflux-negativen Gruppe (55 Fälle) in etwa 9 % auf.

Mit diesem Ergebnis wollten wir aufzeigen, daß der Reflux und die Harnwegsinfektion unabhängig voneinander vorkommen können, der Harnwegsinfekt aber ein Faktor ist, der den vesico-ureteralen Reflux kompliziert und sein spontanes Ausheilen stören kann.

Literatur

1. Berne, E., and Ekman, H.: Method of clinical studies of vesicoureteral reflux using colloidal ¹⁹⁸Au. Urol. int. 18: 335-346 (1964).
2. Bettex, M.: Über den vesico-ureteralen Reflux beim Säugling und Kind. Bern-Stuttgart: Huber 1965.
3. Bumpus, H.C.: Urinary reflux. J. Urol. (Baltimore) 12: 341-346 (1924).
4. Dittrich, J.K.: Urologe 5: 283 (1962).
5. Fisher, O.D., und W.I. Forsythe: Arch. Dis. Child. 29: 460 (1954).
6. Fritjofsson, A., and T. Sundin: Studies of renal function in vesico-ureteric reflux. Brit. J. Urol. 38: 445-452 (1966).
7. Gibson, N.M.; J. Urol. 62: 40 (1949).
8. Gloor, F.: Morphologie und Pathogenese der Pyelonephritis. Ther. Ber. Bayer 2: 82-90 (1967).
9. Graves, R.C., and L.M. Davidoff: Studies on the ureter and bladder with especial referends to regurgitation of the vesical contents. 2. J. Urol. (Baltimore) 12: 93-103 (1924).
10. Gross, K.F., und St.S. Sanderson: Radiology 77: 573 (1961).
11. Gruber, C.M.: A comparative study of the vesical ureters in man and in experimental animals. J. Urol. (Baltimore) 21: 567-581 (1929).
12. Haschek, H., und H. Pum: Der vesico-ureterale Reflux. Zit., Wien. Klin. Wschr. 77: 496 (1965).

13. Headstream, W.J., und B.W. Jones: Amer. Surgeon
24: 84 (1958).
14. Hodson, C.J., and D. Edwards: Clinical radiology
11: 219 (1960).
15. Howerton, L.W., and R. Lich: The cause and correction of
ureteral reflux. J. Urol. 89: 672 (1963).
16. Hutch, I.A., Miller, E.R., and F. Hinman: Amer. J. Med.
39: 338 (1963).
17. Hutch, I.A., E.R. Miller, and F. Hinman: Perpetuation of
infection in unobstructed urinary tracts by vesicoureteral
reflux. J. Urol. 90: 167-171 (1963).
18. Hutch, I.A., F. Hinman, and E.R. Miller: Reflux as a cause
of hydronephrosis and chronic pyelonephritis. J. Urol.
88: 169-175 (1962).
19. Hutch, I.A., R.G. Bunge, and R.H. Flocks: J. Urol.
74: 607 (1957).
20. Iannaccone, G., and P.E. Panzironi: Ureteral reflux in
normal infants. Acta radiol. (Stockh.) 44: 451-456 (1955).
21. Kjellberg, S.R., N.O. Ericsson, and U. Rudhe: The lower
urinary tract in childhood. Stockholm: Almqvist & Wiksell
(1957).
22. Köllermann, M.W., und H. Ludwig: Über den vesico-ureteralen
Reflux beim normalen Kind im Säuglings- und Kleinkindalter.
Zschr. für Kinderheilk. 100: 185-191 (1967).
23. Kretschmer, H.L.: Cystography. Surg. Gynec. Obstet.
23: 709-717 (1916).

24. Lapidès, J.: Urol. 75: 643 (1956).
25. Lassrich, M.A.: Urologe 5: 264 (1962).
26. Lefebvre, J., J. Sauvegrain, C. Maitre et M. Savary: Le reflux vesico-ureteral chez l'enfant. Ann. Radiol. 3: 173-196 (1960).
27. Lenzinger, D.E., J.K. Lattimer, and C.B. McCoy: J. Urol. 82: 294 (1959).
28. Levin, und Goldschmidt: Virchows Arch. path. Anat. 33: 134 (1893).
29. McGovern, J.M., V.F. Marshall, and A.J. Paquin: Vesico-ureteral regurgitation in children. J. Urol. (Baltimore) 83: 122-149 (1960).
30. Olbing, H.: Die Pyelonephritis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 177-189 (1966).
31. Parish, H.H., W.K. Hicks, and D.E. Howard: Vesico-ureteral reflux in children. I. Iowa St. med. Soc. 56: 35-40 (1966).
32. Petterson, G., und K. Werkmäster: Nord. Med. 66: 1260 (1961).
33. Politano, V.A.: Vesico-ureteral reflux in children. J. Amer. med. Ass. 175: 1252-1256 (1960).
34. Sampson, J.A.: Ascending renal infection. J. Hopkins Hosp. Bull. 14: 153, 334-352 (1903).
35. Stephens, F.D., and Lanaghan, D.: J. Urol. 87: 669 (1962).
36. Tanagho, E.A., M.Ch. John, A. Hutch, and E.R. Miller: Brit. J. Urol. 38: 435, Zit. (1966).

37. Waterhouse, K.: Urol. 85: 103 (1963).
38. William, D.J.: Urology in childhood. Handbuch für Urologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 15:53 (1958).
39. Zapp, E.: Neue pädiatrische Urologie. Beiheft Nr. 40 zum Arch. für Kinderheilkunde, K. Enke-Verlag, Stuttgart (1960).
40. Heikel, P.E., and K.V. Parkkulainen: Vesico-ureteral reflux in children. Amer. Radiol. 9: 37-40 (1966).
41. - Ureteric Reflux and Pyelonephritis. Brit. Med. J. 5343: 1433-1440 (1963).

Lebenslauf

Am 2.7.1940 wurde ich als zweites Kind des Polizeibeamten Otto Rotter und dessen Ehefrau Margarete in Knappendorf im Sudetenland geboren. Nach dem Besuch der Volksschule ging ich in die Oberrealschule in Sulzbach-Rosenberg und erwarb dort im Jahre 1961 die Hochschulreife. Mein Studium begann ich im Wintersemester 1961/62 zunächst mit Chemie, wechselte jedoch noch im selben Semester zum Medizinstudium über. Im Jahre 1963 legte ich das Vorphysikum, im Jahre 1965 das Physikum ab. Am 11.2.1969 beendete ich mein Studium der Medizin mit dem erfolgreichen Abschluß des Staatsexamens.



LUDWIG MÖLLER
BUCH- UND FOTODRUCK
ERLANGEN · FAHRSTR. 5